

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/34121 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/24 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10856 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 3. November 2000 (03.11.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 54 245.7 11. November 1999 (11.11.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KRUMME, Mark<sup>113</sup> [DE/DE]; Irlicher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).

Veröffentlicht:  
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts..

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTI-LAYER PREPARATION IN FILM FORM, CONSISTING OF HYDROPHILIC POLYMERS, FOR THE RAPID RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS

WO 01/34121 A2 (54) Bezeichnung: MEHRSCICHTIGE FILMFÖRMIGE ZUBEREITUNG AUS HYDROPHILEN POLYMEREN ZUR SCHNELLEN FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a multi-layer preparation in film form, consisting of hydrophilic polymers for the rapid release of substances contained in the film layers into a liquid environment. The preparation is characterised in that adjacent layers are different from one another, that one of these respective layers is soluble in a non-aqueous solvent, in which the respective adjacent layer cannot be dissolved or can only be dissolved with difficulty.

(57) Zusammenfassung: Eine mehrschichtige filmförmige Zubereitung aus hydrophilen Polymeren zur schnellen Freisetzung von in den Filmschichten enthaltenen Substanzen in eine flüssige Umgebung ist dadurch gekennzeichnet, daß benachbarte Schichten sich dadurch voneinander unterscheiden, daß jeweils eine Schicht in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel löslich ist, in welchem die jeweilige benachbarte Schicht nicht oder nur schwer löslich ist.

**Mehrschichtige filmförmige Zubereitung aus hydrophilen Polymeren zur schnellen Freisetzung von Wirkstoffen**

5 Die Erfindung betrifft eine ~~mehrschichtige, filmförmige~~ Zubereitung aus hydrophilen Polymeren, welche geeignet ist, die darin enthaltenen Stoffe innerhalb kurzer Zeit an die Umgebung abzugeben. Insbesondere betrifft die Erfindung Zubereitungen der genannten Art, deren Schichten pharmako-  
10 logisch wirksame Stoffe enthalten.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen, sowie deren Verwendung.

Bei wirkstoffabgebenden Systemen, insbesondere bei Arznei-  
15 formen, ist es im Hinblick auf bestimmte Anwendungsgebiete erforderlich, daß eine größere Menge eines pharmakologisch aktiven Stoffes innerhalb kurzer Zeit im menschlichen oder tierischen Organismus freigesetzt wird. Dies kann bei-  
spielsweise dadurch erreicht werden, daß bei der Formulie-  
20 rung der Arzneiform eine möglichst große Oberfläche im Vergleich zum Volumen angestrebt wird. Dadurch wird gemäß den Diffusionsgesetzen die Abgabe der Inhaltsstoffe an die Umgebung beschleunigt.

25 Jedoch sind der Oberflächenvergrößerung Grenzen gesetzt, da die stoffabgebende Zusammensetzung andererseits auch möglichst kompakt sein muß, um dem System ausreichende Festigkeit zu verleihen und um eine gute Handhabbarkeit zu ermöglichen. So kann z.B. bei oralen Darreichungsformen die Fläche nicht unbeschränkt ausgedehnt werden.  
30

Die Forderung nach einer schnellen Wirkstofffreisetzung bei gleichzeitiger Kompaktheit wird durch filmförmige Darreichungsformen erfüllt, welche die Wirkstoffe in gelöster,  
35 emulgierter oder suspendierter Form enthalten. Aufgrund der

relativ kleinen Ausdehnung in Richtung der Filmdicke sind die Diffusionswege kurz und damit auch die für die Auflösung benötigten Zeiten kurz, so daß hohe Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht werden können.

5

Es ist bekannt, derartige Filme aus hydrophilen Polymeren als filmbildendem Agens herzustellen, gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen zur Einstellung der physikochemischen Parameter des Films, der chemischen Stabilität und/oder des Geschmacks.

10

Solche Filme sind erhältlich durch Herstellen einer Lösung, welche die Polymermatrix in einem hydrophilen Lösungsmittel, meist Wasser, enthält. Diese Lösung wird, mit Wirk- und Hilfsstoffen versetzt, auf eine Prozeßfolie aus Kunststoff oder Metall beschichtet. Durch anschließende

15

Trocknung wird das Lösungsmittel entzogen, und die Polymermatrix bleibt als Film zurück.

Jedoch kann mit diesem Verfahren nur eine gewisse maximale Filmdicke erreicht werden, wobei die Trocknungskinetik den begrenzenden Faktor darstellt. Gerade für wäßrige Systeme ist, bedingt durch die relativ hohe Verdampfungswärme, die mögliche Beschichtungsgeschwindigkeit bei gekoppelten Beschichtungs- und Trocknungsmaschinen relativ niedrig, so daß die dabei erzielbare Filmdicke entsprechend begrenzt ist.

25

Solche relativ dünnen Filme bieten zwar den Vorteil, daß sie im Organismus relativ schnell aufgelöst werden und damit eine rasche Wirkstofffreisetzung bewirken. Da aber die Filmdicke herstellungsbedingt begrenzt ist, ergibt sich daraus auch eine Beschränkung hinsichtlich der Beladung mit Wirkstoffen. Deshalb sind einschichtige Filme mit dem Nachteil einer niedrigen maximal möglichen Gesamtdosis behaftet.

30

Falls Kombinationspräparate mit den genannten Eigenschaften benötigt werden, kommt bei diesen dünnen Filmen als weiteres mögliches Problem die chemische Unverträglichkeit von zwei oder mehreren Wirkstoffen, oder auch sonstiger Inhaltsstoffe, z.B. Aromastoffe, hinzu.

Grundsätzlich ist es zwar möglich, eine Mehrfachbeschichtung dadurch zu erreichen, daß man auf einen bereits vorhandenen wirkstoffhaltigen Film mehrmals weitere Schichten aus der gleichen filmbildenden Lösung nacheinander aufträgt, wobei nach jeder Auftragung eine Trocknung vorgenommen wird. In der Praxis führt dies aber dazu, daß die jeweils bereits vorhandenen Schichten durch die Lösungsmittel der nachfolgend aufgetragenen Polymerlösung angegriffen oder aufgelöst werden. Dies kann zum einen den Herstellungsprozeß stören, zum andern verhindert es die Bildung von echten Mehrschicht-Systemen, in welchen die einzelnen Schichten voneinander getrennt sind. Zwar könnte eine Auflösung der zuerst hergestellten Schicht dadurch verhindert werden, daß man dort bestimmte Kristallisationsprozesse induziert. Allerdings wäre dies mit einer unerwünschten Verminderung der Löslichkeit der Filmschichten in wäßrigen Lösungen verbunden, die sich wiederum negativ auf die Wirkstofffreisetzung auswirkt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine Zusammensetzung für die Abgabe von pharmakologischen oder anderen Wirkstoffen bereitzustellen, welche bei kompakten Abmessungen eine hohe Wirkstoffbeladung und zugleich eine schnelle Freisetzung am Applikationsort ermöglicht. Insbesondere soll eine solche Zusammensetzung in wäßrigen Medien, beispielsweise in Körperflüssigkeiten, leicht löslich sein. Zudem war gefordert, daß eine solche Zusammensetzung auch die gemeinsame Verabreichung von zueinander inkompatiblen Wirk- oder anderen Inhaltsstoffen ermöglicht. Ferner

sollte ein wenig aufwendiges Verfahren aufgezeigt werden, durch welches die Zusammensetzung hergestellt werden kann.

- Überraschenderweise gelingt die Lösung der Aufgabe mit
- 5 mehrschichtigen filmförmigen Zubereitung gemäß Anspruch 1 und den Unteransprüchen, welche weitere nützliche Ausführungsformen sowie vorteilhafte Herstellungsverfahren und Anwendungen beschreiben.
- 10 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß bei einer mehrschichtigen filmförmigen Zubereitung aus hydrophilen Polymeren die benachbarten Schichten sich dadurch voneinander unterscheiden, daß jeweils eine Schicht in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittel löslich ist, in welchem
- 15 die jeweilige benachbarte Schicht nicht oder nur schwer löslich ist.

Ein solcher Aufbau ermöglicht ein Herstellungsverfahren, bei dem zuerst eine wirkstoffhaltige Filmschicht ("Basisfolie") aus in Lösung, z.B. in Wasser, vorliegenden hydrophilen Polymeren hergestellt wird und anschließend auf die bereits vorhandene Basisfolie eine weitere Lösung aus filmbildenden Polymeren aufgetragen wird, wobei die letztgenannten Polymere in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittel

20 gelöst sind, in welchem die zuerst hergestellte Basisfolie nicht oder nur schwer löslich ist.

Beispielsweise kann die Basisfolie aus einem Polymer oder Polymergemisch bestehen, welches wasserlöslich ist, während das Polymer oder Polymergemisch für die folgende, benachbarte Folienschicht in höheren Alkoholen oder in Chloroform löslich ist, wobei die Polymere der Basisfolie in diesen organischen Lösungsmitteln nicht löslich sind. Die Löslichkeit der Polymere der nachfolgend aufgetragenen Schicht in organischen Lösungsmitteln schließt aber nicht aus, daß

30 diese auch eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen.

Auf die beschriebene Weise wird ein Beschichten mit einer zweiten (oder mit weiteren) wirkstoffhaltigen Schicht auf eine bereits vorhandene Schicht ermöglicht, ohne daß die bereits vorhandene Schicht durch die zur Herstellung der benachbarten Filmschicht verwendeten Lösungsmittel angegriffen oder aufgelöst wird.

Wegen des damit ermöglichten mehrschichtigen Aufbaus kann die Dicke der einzelnen Schichten gering gehalten werden, mit dem Vorteil, daß die Trocknungszeiten bei der Herstellung verkürzt werden können.

Die erfindungsgemäßen mehrschichtigen Systeme ermöglichen eine Wirkstoffbeladung, die höher ist als bei einschichtigen Systemen, wobei die Gesamtbeladung proportional mit der Anzahl der vorhandenen Schichten wächst. Diese höhere Wirkstoffbeladung wird erreicht, ohne daß eine Vergrößerung der Filmoberfläche und ein Verlust an Kompaktheit in Kauf genommen werden muß.

Der mehrschichtige Aufbau ermöglicht es ferner, daß innerhalb derselben Zubereitung, aber in verschiedenen Schichten, Wirkstoffe oder andere freisetzbare Inhaltsstoffe vorhanden sind, welche chemisch nicht miteinander kompatibel sind. Auf diese Weise können miteinander nicht verträgliche Wirkstoffe, Aromastoffe oder andere Inhaltsstoffe räumlich voneinander getrennt werden und es können Kombinationspräparate bereitgestellt werden, die sonst mit einer filmartigen Darreichungsform nicht möglich wären. Auch läßt sich durch eine Verteilung unverträglicher Inhaltsstoffe auf verschiedene Filmschichten die Stabilität solcher Arzneiformen verbessern.

Da die erfindungsgemäßen filmförmigen mehrschichtigen Zubereitung ein günstiges Verhältnis von Oberfläche und Volumen aufweisen, kann eine schnelle Wirkstofffreisetzung in eine flüssige Umgebung auf dem Diffusionsweg erfolgen.

Besonders vorteilhaft sind Ausführungsformen der Erfindung welche sich dadurch auszeichnen, daß die Filmschichten in Wasser oder wäßrigen Systemen, vorzugsweise in Körperflüssigkeiten von Mensch oder Tier, löslich sind, unabhängig

5 davon, daß sie auch in nicht-wäßrigen Systemen löslich sein können. Auf diese Weise läßt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit insbesondere unter physiologischen Bedingungen weiter steigern. Bei mehrschichtigem Aufbau ist zwar die Auflösungszeit länger als bei einschichtigen Systemen, jedoch  
10 ist sie bei geeigneter Formulierung noch ausreichend kurz, um nicht den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Wirkstofffreisetzung darzustellen.

Eine schnelle Auflösung der Zubereitung kann auch aus anderen Gründen erwünscht sein, beispielsweise wenn die Zubereitung zur Herstellung von Arzneiformen verwendet wird,  
15 die im Mundraum angewandt werden.

Dies kann erreicht werden durch die Auswahl solcher filmbildender Polymere, die einerseits wasserlöslich, andererseits aber auch in nicht-wäßrigen oder organischen Lösungsmitteln löslich sind, sofern die letztgenannte Eigenschaft  
20 benötigt wird, um bei der Herstellung einer weiteren Schicht der mehrschichtigen Zubereitung eine Auflösung einer bereits erzeugten Filmschicht zu verhindern.

25 Die erreichbare Freisetzungsgeschwindigkeit ist gemäß einer Ausführungsvariante der Erfindung dadurch gekennzeichnet, daß für die Auflösung einer Zubereitung mit einer Fläche von maximal 10 cm<sup>2</sup> in physiologischen Flüssigkeiten, oder  
30 künstlichen Nachbildungen solcher Flüssigkeiten, ein Zeitraum von höchstens 15 min, vorzugsweise von höchstens 5 min, besonders bevorzugt von höchstens 1 min benötigt wird.

Im Hinblick auf eine mögliche Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen zur Verabreichung von pharmakologisch  
35

wirksamen Substanzen an Menschen oder Tiere ist es vorteilhaft, wenn sie es aufgrund ihres Aufbaus ermöglicht, daß die Freisetzung der Substanzen aus den Filmschichten durch Auflösung dieser Schichten durch physiologische Flüssigkeiten oder künstliche Nachbildungen davon, vorzugsweise Körperflüssigkeiten von Mensch oder Tier, bewirkt wird. Dies kann durch die Auswahl geeigneter wasserlöslicher filmbildender Polymere und anderer löslicher Zusatzstoffe geschehen, wobei die geeigneten Polymere oder Zusatzstoffe dem Fachmann bekannt sind.

Die Polymerschichten der erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitung eignen sich als Matrix zur Aufnahme und späteren Freisetzung von Inhaltsstoffen verschiedenster Art. Vorzugsweise kommen dabei Substanzen zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe, welche pharmakologische Wirkstoffe, Stoffe mit erfrischender Wirkung, Geschmacksstoffe, Aromastoffe und Süßstoffe umfaßt. Diese Substanzen können in einer bestimmten Schicht jeweils einzeln oder in Kombinationen vorliegen, wobei die Verträglichkeit der Stoffe untereinander zu beachten ist.

Die Filmschichten enthalten den oder die Wirkstoffe oder sonstigen Inhaltsstoffe in gelöster, emulgierter oder suspendierter Form.

Besonders bevorzugt sind Ausführungsformen der Erfindung, die in mindestens einer der Filmschichten mindesten einen pharmakologischen Wirkstoff enthalten. Ebenso können eine oder mehrere Schichten auch Wirkstoffkombinationen enthalten.

Mit Vorteil können aber auch solche Varianten der erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden, welche in mindestens zwei Schichten voneinander verschiedene Substanzen oder Wirkstoffe enthalten. Auf diese Weise lassen sich Kom-



binationspräparate formulieren, welche zueinander inkompatible Substanzen enthalten.

Der Schichtaufbau kann in weiten Bereichen variabel gestaltet werden. So sind einerseits Verbunde möglich, bei denen ausgehend von einer Basisschicht einseitig nacheinander weitere Schichten auf die beschriebenen Weise aufgetragen werden. Andererseits ist auch ein symmetrischer Aufbau möglich, bei welchem an beide Seiten (Ober- und Unterseite) einer Basisschicht je eine weitere Schicht aufgebracht wird, sowie gegebenenfalls weitere Schichten.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung aus zwei wasserlöslichen Schichten aufgebaut, wobei eine Schicht zusätzlich in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel löslich ist, in welchem die andere Schicht nicht löslich ist.

Eine weitere besonders bevorzugte Zusammensetzung weist einen Aufbau aus drei wasserlöslichen Filmschichten auf. Dabei sind die beiden äußeren Schichten zusätzlich in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel löslich sind, in welchem die mittlere Schicht nicht löslich ist. Die mittlere Schicht entspricht hier - hinsichtlich der Reihenfolge bei der Herstellung - der Basisschicht.

Als hydrophile filmbildende Polymere zur Herstellung der erfindungsgemäßen mehrschichtigen filmförmigen Zusammensetzungen kommen vor allem solche mit hoher Wasserlöslichkeit in Frage, vor allem verschiedene Cellulose-Ether, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, ferner Copolymerisate aus den genannten Polymeren, sowie Alginate, Gelatine und diverse andere, dem Fachmann bekannte Stoffe,

welche synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Ursprungs sein können.

Besonders bevorzugt sind Zusammensetzungen, bei denen die  
5 Basisschicht aus Polyvinylalkohol oder Gemischen davon aufgebaut ist, beispielsweise aus einem teilhydrolysierten Polyvinylalkohol niedriger Viskosität (Mowiol® 8-88, Fa. Clariant). Polyvinylalkohole sind in Wasser gut löslich, nicht aber beispielsweise in Ethanol. Das letztgenannte Lösemit-  
10 tel kann deshalb erfindungsgemäß verwendet werden, um eine weitere Filmschicht auf diese Basisschicht aus Polyvinylalkohol aufzubringen.

Des weiteren sind Ausführungsformen der Erfindung bevorzugt,  
15 zugt, bei denen für die Herstellung der Basisschicht Cellulose-Ether, bevorzugt Hydroxymethylpropylcellulose, oder Gemische von Cellulose-Ethern, verwendet werden.

Abgesehen von der genannten Verwendung bei der Erzeugung der Basisschicht können - bei entsprechend anderer Reihen-  
20 folge bei der Herstellung der mehrschichtigen Zubereitungen - Polyvinylalkohole oder Cellulose-Ether auch zur Herstellung der folgenden (benachbarten) Schichten verwendet werden.

25 In weiteren bevorzugten Ausführungsformen wird zur Erzeugung einer oder mehrerer weiterer Filmschichten der erfindungsgemäßen mehrschichtigen Zubereitung Polyvinylpyrrolidon als hydrophiles, wasserlösliches filmbildendes Polymer verwendet, beispielsweise Kollidon® (Fa. BASF).

30 Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zubereitungen können durch Hinzufügen von Hilfs- oder Zusatzstoffe optimiert und an die jeweiligen Erfordernisse angepaßt werden. Hierzu gehören z.B. Weichmacher, Pigmente, Zerfallsförderer, Netz-  
35 mittel, resorptions- oder permeationsfördernde Substanzen,

Strukturgeber und Texturmodifizierer, wobei dem Fachmann die Auswahl der geeigneten Zusätze bekannt ist.

Die erfindungsgemäßen mehrschichtigen Filmzubereitungen weisen vorzugsweise eine Dicke von mindestens 100 µm auf, besonders bevorzugt eine Dicke von mindestens 150 µm.

Die Herstellung der mehrschichtigen filmförmigen Zubereitungen kann mit den erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verfahren auf einfache, zeitsparende und kostengünstige Weise erfolgen.

Hierzu wird zunächst eine Polymerlösung hergestellt, welche die gewünschten Wirkstoffe, gegebenenfalls zusammen mit Hilfsstoffen, enthält. Diese Lösung wird auf eine inerte Prozeßfolie aus Kunststoff oder Metall beschichtet, was mittels Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren erfolgen kann. Anschließend erhält man durch Trocknung einen Primärfilm, auch Basisschicht genannt.

Auf diese Basisschicht wird unter Verwendung der gleichen Verfahren im nächsten Schritt eine weitere wirkstoffhaltige Polymerlösung aufgetragen, wobei für die Herstellung dieser Polymerlösung ein Lösemittel oder Lösemittelgemisch verwendet wird, welches die Primärschicht nicht angreift oder auflöst. Anschließend wird erneut getrocknet, und man erhält einen Zweischichtenverbund.

Nachfolgend können auf diesen Zweischichtenverbund eine oder mehrere weitere Schichten aufgetragen werden, unter Beachtung der erfindungsgemäßen Lehre in Bezug auf die Auswahl der Lösemittel. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich, wenn man den Zweischichtenverbund von der Prozeßfolie ablöst, worauf die bislang noch unbeschichtete Unterseite des Primärfilms ebenfalls auf die beschriebene Weise mit einem Polymerfilm beschichtet werden kann, so daß man einen Dreischichtenverbund erhält. Dabei kann die hinzugefügte dritte Schicht entweder die gleiche Zusammensetzung aufweisen wie die zweite, so daß ein symmetrischer Aufbau resul-

tiert, oder eine andere. In jedem Fall müssen aber das Polymer oder die Polymere dieser dritten Schicht gemäß der Lehre der Erfindung in einem Lösemittel oder -gemisch vorliegen, welches die Primärschicht nicht angreift oder auflöst.

Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erfolgt die Herstellung der ersten Schicht ausgehend von einer Polymerschmelze, welche die gewünschten Wirkstoffe und gegebenenfalls Hilfs- oder Zusatzstoffe enthält. Die Auftragung der Schmelze auf eine inerte Prozeßfolie oder sonstige inerte Unterlage wird vorzugsweise durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren bewerkstelligt. Anschließend erhält man daraus durch Kühlung und / oder Trocknung einen Primärfilm (auch Basisschicht genannt).

Die Beschichtung dieses Primärfilms mit weiteren wirkstoffhaltigen Polymerfilmen zur Erzeugung einer mehrschichtigen Zubereitung erfolgt ausgehend von Polymerlösungen auf die bereits beschriebene Weise, wobei auch in diesem Fall bei der Auswahl der Polymere bzw. Lösemittel zu beachten ist, daß diese die Primärschicht bzw. gegebenenfalls die anderen bereits vorhandenen Filmschichten nicht angreifen oder auflösen dürfen.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden. Für kontinuierliche Verfahren werden als inerte Unterlagen vorzugsweise Prozeßfolien oder Metallfolien oder -bänder verwendet, hingegen können bei diskontinuierlichen Verfahren grundsätzlich beliebige inerte Unterlagen zum Einsatz kommen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich vorzugsweise zur Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen in menschliche oder tierische Körperflüssigkeiten, oder auch künstliche

Nachbildungen davon. Insbesondere können sie vorteilhaft verwendet werden, um pharmakologische Wirkstoffe oder andere Substanzen im Mund-, Nasen oder Rachenraum oder sonstigen Körperöffnungen oder Körperhöhlräumen des menschlichen oder tierischen Organismus zu applizieren, wobei die orale Verabreichung besonders bevorzugt ist.

Ferner ergibt sich eine weitere vorteilhafte Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen daraus, daß diese zur Herstellung von Arzneizubereitungen zur medikamentösen Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten beim Menschen oder bei Tieren geeignet sind, vorzugsweise von Arzneizubereitungen zur oralen Verabreichung.

Zur Erläuterung der Erfindung wird folgendes Beispiel vorgestellt:

#### Beispiel

Ein teilhydrolysiertes Polyvinylalkohol niedriger Viskosität ((Mowiol® 8-88, Fa. Clariant) wird in heißem Wasser gelöst. Durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe wie Weichmachern, Pigmenten, Zerfallsförderern und ähnlichen dem Fachmann bekannten Additiven sowie den Wirkstoffen stellt man daraus eine viskose Masse her, die auf eine inerte Unterlage beschichtet wird. Nach Trocknung erhält man einen gut handhabbaren Primärfilm A, der in Wasser leicht löslich ist. Der getrocknete Primärfilm weist folgende Zusammensetzung auf:

28,6 Gew.-% Mowiol® 8-88,  
7,9 Gew.-% Titandioxid,  
37,2 Gew.-% Siliciumdioxid,  
11,5 Gew.-% Polyethylenglykol 400,  
4,6 Gew.-% Polyethylenglykol 4000 und  
10,2 Gew.-% Sorbitol.

Anschließend stellt man eine zweite Masse für die zweite Schicht B basierend auf Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®; Fa. BASF) her, wobei das filmbildende Polymer in Ethanol gelöst wird. Diese zweite Masse enthält ebenfalls Wirkstoff(e) und  
5 gegebenenfalls geeignete Hilfsstoffe ähnlich der Zusammensetzung der ersten Schicht.

Die getrocknete Schicht B besitzt folgende Zusammensetzung:  
32,8 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon,  
10 11,5 Gew.-% Hydroxypropylcellulose,  
6,6 Gew.-% Titandioxid,  
32,8 Gew.-% Siliciumdioxid und  
16,4 Gew.-% Polyethylenglykol.

15 Der Primärfilm aus Mowiol® ist in dem für das Polymer der zweiten Schicht B gewählten Lösemittel (Ethanol) nicht löslich, und verhält sich daher inert gegen diese zweite Masse, welche deshalb auf den Primärfilm aufgetragen werden kann. Wiederum wird getrocknet, und man erhält einen in  
20 wäßrigen Lösungsmittelsystemen löslichen zweischichtigen Filmverbund mit der Schichtfolge A-B, da beide Schichtkomponenten wasserlöslich sind.

Nach Abziehen von der inerten Unterlage kann diese zwei-  
25 schichtige Zubereitung wahlweise an der noch freien Unterseite des Primärfilms mit einem weiteren Film beschichtet werden. Hierzu kann ebenfalls die zur Herstellung der Schicht B verwendete Polymerlösung verwendet werden, da diese die Primärschicht nicht auflöst. Man erhält auf diese  
30 Weise einen Dreischichtenverbund mit der Schichtfolge B-A-B. Auch diese dreischichtige Zubereitung ist gut in wäßrigen Systemen löslich. Insgesamt kann in einem solchen Dreischichtsystem die dreifache Wirkstoffmenge verabreicht werden, bezogen auf die maximal mögliche Wirkstoffmenge,

mit der eine einschichtige Filmzubereitung beladen werden kann.

Unter in vivo-Bedingungen können bei Filmabschnitten mit einer Größe von 15 x 15 mm durch geeignete Formulierungen  
5 Auflösungszeiten erreicht werden, welche bei 60 s oder darunter liegen.

10

15

20

## A n s p r ü c h e

1. Mehrschichtige filmförmige Zubereitung aus hydrophilen Polymeren zur schnellen Freisetzung von in den Filmschichten enthaltenen Substanzen in eine flüssige Umgebung, dadurch gekennzeichnet, daß benachbarte Schichten sich dadurch voneinander unterscheiden, daß jeweils eine Schicht in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittel löslich ist, in welchem die jeweilige benachbarte Schicht nicht oder nur schwer löslich ist.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Filmschichten in Wasser oder wäßrigen Systemen, vorzugsweise in Körperflüssigkeiten von Mensch oder Tier, löslich sind, unabhängig davon, daß sie auch in nicht-wäßrigen Systemen löslich sein können.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die aus den Filmschichten freisetzbaren Substanzen ausgewählt sind aus der Gruppe, welche pharmakologische Wirkstoffe, Stoffe mit erfrischender Wirkung, Geschmacksstoffe, Aromastoffe und Süßstoffe umfaßt.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung der Substanzen aus den Filmschichten durch Auflösung dieser Schichten durch physiologische Flüssigkeiten oder künstliche Nachbildungen davon, vorzugsweise Körperflüssigkeiten von Mensch oder Tier, bewirkt wird.
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Auflösung einer Zubereitung mit einer Fläche von maximal 10 cm<sup>2</sup> in physiologischen Flüssigkeiten, oder künstlichen Nachbildungen



gen solcher Flüssigkeiten, ein Zeitraum von höchstens 15 min, vorzugsweise von höchstens 5 min, besonders bevorzugt von höchstens 1 min benötigt wird.

- 5 6. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht mindestens einen pharmakologisch wirksamen Stoff enthält.
- 10 7. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Schichten dieselbe Substanz oder denselben pharmakologischen Wirkstoff, oder dieselbe Mischung dieser Stoffe, zur Freisetzung enthalten.
- 15 8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Schichten freisetzbare Substanzen oder pharmakologische Wirkstoffe enthalten, die voneinander verschieden sind.
- 20 9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus zwei wasserlöslichen Schichten aufgebaut ist, wobei eine Schicht zusätzlich in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel löslich ist, in welchem die andere Schicht nicht löslich ist.
- 25 10. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus drei wasserlöslichen Schichten aufgebaut ist, wobei die beiden äußeren Schichten zusätzlich in einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel löslich sind, in welchem die mittlere Schicht nicht löslich ist.
- 30

11. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophilen Polymere der Filmschichten eine hohe Wasserlöslichkeit aufweisen und ausgewählt sind aus der Gruppe, welche Cellulose-Ether, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, ferner Copolymerisate aus den genannten Polymeren, sowie Alginat, Gelatine und andere Stoffe synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Ursprungs umfaßt.
12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine von jeweils zwei benachbarten Filmschichten, vorzugsweise die zuerst hergestellte Schicht, aus Polyvinylalkohol oder Gemischen davon aufgebaut ist.
13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine von jeweils zwei benachbarten Filmschichten, vorzugsweise die zuerst hergestellte Schicht, aus Cellulose-Ethern, bevorzugt Hydroxymethylpropylcellulose, oder Gemischen von Cellulose-Ethern, aufgebaut ist.
14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine von jeweils zwei benachbarten Filmschichten aus Polyvinylpyrrolidon oder Gemischen davon aufgebaut ist.
15. Zubereitung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine der Schichten aus Polymeren aufgebaut ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Polyvinylalkohol - oder Gemische von Polyvinylalkoholen - und Celluloseether, bevorzugt Hydroxymethylpropylcellulose - oder Gemische von Cellulose-Ethern - umfaßt, und daß mindestens

eine weitere Schicht aus Polyvinylpyrrolidon oder Gemischen davon aufgebaut ist.

15 16. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine weitere Schicht aus (a) Cellulose-Ethern, bevorzugt Hydroxymethylpropylcellulose, oder Gemischen von Cellulose-Ethern, oder (b) aus Polyvinylpyrrolidon oder Gemischen davon oder (c) aus Polyvinylalkohol oder Gemischen davon aufgebaut  
10 ist.

17. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Schichten Hilfs- oder Zusatzstoffe enthält, die ausgewählt  
15 sind aus der Gruppe, welche Weichmacher, Pigmente, Zerfallsförderer, Netzmittel, resorptions- oder permeationsfördernde Substanzen, Strukturgeber und Texturmodifizierer umfaßt.

20 18. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der mehrschichtigen filmförmigen Zubereitung mindestens 100 µm, besonders bevorzugt mindestens 150 µm beträgt.

25 19. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- Herstellung einer Polymerlösung, welche Wirkstoff(e) enthält;
- 30 - Beschichten der Polymerlösung auf eine inerte Unterlage durch Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren und nachfolgende Trocknung zur Erzeugung eines Primärfilms;
- Herstellung einer weiteren wirkstoffhaltigen Polymerlösung in einem Lösemittel oder Lösemittelgemisch, welches  
35 die Primärschicht nicht angreift oder auflöst;

- Beschichtung dieser Lösung auf eine oder beide Seiten des Primärfilms durch Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren und nachfolgende Trocknung;

5      ~~Beschichtung des Filmverbunds mit einer nächsten Schicht~~  
oder mit weiteren Schichten auf analoge Weise unter Verwendung von Lösemitteln, welche die jeweils zuvor erzeugte(n) Schicht(en) nicht angreifen oder auflösen.

20. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem  
10 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- Herstellung einer Polymerschmelze, welche Wirkstoff(e) enthält;
- Beschichten der Polymerschmelze auf eine inerte Unterlage  
15 durch Rakel-, Walzenauftrags-, Sprüh- oder Extrusionsverfahren und nachfolgende Kühlung und/oder Trocknung zur Erzeugung eines Primärfilms;
- Herstellung einer weiteren wirkstoffhaltigen Polymerlösung in einem Lösemittel oder Lösemittelgemisch, welches  
20 die Primärschicht nicht angreift oder auflöst;
- Beschichtung dieser Lösung auf eine oder beide Seiten des Primärfilms durch Rakel-, Walzenauftrags- oder Sprühverfahren und nachfolgende Trocknung;
- Beschichtung des Filmverbunds mit einer nächsten Schicht  
25 oder mit weiteren Schichten auf analoge Weise unter Verwendung von Lösemitteln, welche die jeweils zuvor erzeugte(n) Schicht(en) nicht angreifen oder auflösen.

21. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren  
30 der Ansprüche 1 bis 18 zur Freisetzung von Substanzen, vorzugsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen, in menschliche oder tierische Körperflüssigkeiten, oder künstliche Nachbildungen davon.

22. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren  
der Ansprüche 1 bis 18 zur Freisetzung von pharmakologi-  
schen Wirkstoffen oder anderen Substanzen im Mund-, Nasen  
oder Rachenraum oder sonstigen Körperöffnungen oder Körper-  
5 hohlräumen des menschlichen oder tierischen Organismus.

23. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren  
der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung von Arzneizuberei-  
tungen zur medikamentösen Therapie oder Prophylaxe von  
10 Krankheiten beim Menschen oder bei Tieren, vorzugsweise von  
Arzneizubereitungen zur oralen Verabreichung.

15

20

25

30

35

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Mai 2001 (17.05.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/34121 A3**

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/24** (74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/10856**
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
3. November 2000 (03.11.2000)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): **AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): **europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).**
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 54 245.7 11. November 1999 (11.11.1999) **DE** Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** (DE/DE); Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: **11. April 2002**
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRUMME, Markus** (DE/DE); Irlicher Strasse 14, 56567 Neuwied (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*



(54) Title: **MULTI-LAYER PREPARATION IN FILM FORM, CONSISTING OF HYDROPHILIC POLYMERS, FOR THE RAPID RELEASE OF ACTIVE INGREDIENTS**

**A3** (54) Bezeichnung: **MEHRSCHICHTIGE FILMFÖRMIGE ZUBEREITUNG AUS HYDROPHILEN POLYMEREN ZUR SCHNELLEN FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN**

**WO 01/34121 A3** (57) Abstract: The invention relates to a multi-layer preparation in film form, consisting of hydrophilic polymers for the rapid release of substances contained in the film layers into a liquid environment. The preparation is characterised in that adjacent layers are different from one another, that one of these respective layers is soluble in a non-aqueous solvent, in which the respective adjacent layer cannot be dissolved or can only be dissolved with difficulty.

(57) Zusammenfassung: Eine mehrschichtige filmförmige Zubereitung aus hydrophilen Polymeren zur schnellen Freisetzung von in den Filmschichten enthaltenen Substanzen in eine flüssige Umgebung ist dadurch gekennzeichnet, daß benachbarte Schichten sich dadurch voneinander unterscheiden, daß jeweils eine Schicht in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittel löslich ist, in welchem die jeweilige benachbarte Schicht nicht oder nur schwer löslich ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | EP 0 781 546 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO)<br>2 July 1997 (1997-07-02)<br>page 3, line 10 - line 15<br>page 5, line 30 - line 37<br>page 6, line 46 - line 55<br>---  | 1-19,<br>21-23        |
| X          | US 5 700 478 A (BIEGAJSKI JAMES E ET AL)<br>23 December 1997 (1997-12-23)<br>column 7, line 37 - line 59<br>examples 1,4<br>---   | 1-18,<br>21-23        |
| X          | WO 98 17251 A (TAPOLSKY GILLES H ; OSBORNE<br>DAVID W (US); VIROTEX CORP (US))<br>30 April 1998 (1998-04-30)<br>page 10, line 5 - line 27<br>page 11, line 24 - page 12, line 10<br>examples 1,14,18,25-28<br>---<br>-/-- | 1-18,<br>21-23        |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2001

Date of mailing of the international search report

18/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10856

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
|------------|---|---|
| X          | <p>           DATABASE WPI<br/>           Section Ch, Week 199203<br/>           Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>           Class A96, AN 1992-021918<br/>           XP002168209<br/>           &amp; JP 63 171565 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD)<br/>           , 15 July 1988 (1988-07-15)<br/>           abstract         </p> | <p>           1-11,<br/>           13-18,<br/>           21-23         </p> |



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/10856

## Continuation of field I.2

The relevant patent claims nos. 1-23 relate to multi-layer preparations in film form, consisting of hydrophilic polymers, whereby the adjacent layers are defined by their solubility in a non-aqueous solvent. It is impossible to determine all the theoretically possible hydrophilic polymers in prior art that are defined by their solubility in all theoretically possible solvents. In fact, the relevant patent claims cover so many options that they lack clarity under the terms of PCT Article 6. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search.

In addition, the relative terms «hydrophilic», «soluble», «insoluble» and «poorly soluble» no generally recognised definition. The difference between «soluble» and «poorly soluble» should, in particular, have been clarified. For this reason, the search focussed on the parts of the patent claims that seemed to be clear, namely the parts relating to the example and the dependent claim no. 15.

The applicant is therefore advised that patent claims, or sections of patent claims relating to inventions for which no international search report was drafted, cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination of subject matter, for which no search has been conducted. This is also the case, irrespective of whether the claims are amended following receipt of the international search report (PCT Article 19) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant submits new patent claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Patent Application No

PCT/EP 00/10856

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)   | Publication<br>date  |
|---|---------------------|--|--|
| EP 0781546 A                              | 02-07-1997          | JP 2791317 B<br>JP 9235220 A<br>DE 69611978 D<br>US 5914118 A                                | 27-08-1998<br>09-09-1997<br>12-04-2001<br>22-06-1999                             |
| US 5700478 A                              | 23-12-1997          | AU 7568394 A<br>EP 0717761 A<br>JP 9504810 T<br>CA 2169729 A<br>CN 1134163 A<br>WO 9505416 A | 14-03-1998<br>26-06-1996<br>13-05-1997<br>23-02-1995<br>23-10-1996<br>23-02-1995 |
| WO 9817251 A                              | 30-04-1998          | US 5800832 A<br>AU 729516 B<br>AU 4757497 A<br>EP 0973497 A<br>US 6159498 A                  | 01-09-1998<br>01-02-2001<br>15-05-1998<br>26-01-2000<br>12-12-2000               |
| JP 63171565 A                             | 15-07-1988          | NONE   |  |

**A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/24

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | EP 0 781 546 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO)<br>2. Juli 1997 (1997-07-02)<br>Seite 3, Zeile 10 - Zeile 15<br>Seite 5, Zeile 30 - Zeile 37<br>Seite 6, Zeile 46 - Zeile 55<br>---   | 1-19,<br>21-23     |
| X          | US 5 700 478 A (BIEGAJSKI JAMES E ET AL)<br>23. Dezember 1997 (1997-12-23)<br>Spalte 7, Zeile 37 - Zeile 59<br>Beispiele 1,4<br>---  | 1-18,<br>21-23     |
| X          | WO 98 17251 A (TAPOLSKY GILLES H ; OSBORNE<br>DAVID W (US); VIROTEX CORP (US))<br>30. April 1998 (1998-04-30)<br>Seite 10, Zeile 5 - Zeile 27<br>Seite 11, Zeile 24 - Seite 12, Zeile 10<br>Beispiele 1,14,18,25-28<br>--- | 1-18,<br>21-23     |
|            | -/-  |                    |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Mai 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/06/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.                |
|------------|--|-----------------------------------|
| X          | <p>DATABASE WPI<br/>Section Ch, Week 199203<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>Class A96, AN 1992-021918<br/>XF002166209<br/>&amp; JP 63 171565 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD)<br/>, 15. Juli 1988 (1988-07-15)<br/>Zusammenfassung -----</p> | <p>1-11,<br/>13-18,<br/>21-23</p> |

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-23 beziehen sich auf mehrschichtige filmförmige Zubereitungen aus hydrophilen Polymeren, wobei die benachbarte Schichten durch ihre Löslichkeit in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel definiert sind. Es ist unmöglich, im Stande der Technik alle theoretisch möglichen hydrophilen Polymeren, die durch ihre Löslichkeit in allen theoretisch möglichen Lösungsmittel definiert sind, zu ermitteln.

In der Tat umfassen die geltenden Patentansprüche so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Weiterhin haben die relative Begriffe "hydrophil", "löslich" und "nicht oder nur schwer löslich" keine allgemein anerkannte Bedeutung, insbesondere hätte der Unterschied zwischen "löslich" und "schwer löslich" näher definiert werden müssen.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar gelten können, nämlich auf das Beispiel, und auf den abhängigen Anspruch 15.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10856

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0781546 A                                       | 02-07-1997                    | JP 2791317 B                      | 27-08-1998                    |
|  |                               | JP 9235220 A                      | 09-09-1997                    |
|  |                               | DE 69611978 D                     | 12-04-2001                    |
|  |                               | US 5914118 A                      | 22-06-1999                    |
| US 5700478 A                                       | 23-12-1997                    | AU 7568394 A                      | 14-03-1995                    |
|  |                               | EP 0717761 A                      | 26-06-1996                    |
|  |                               | JP 9504810 T                      | 13-05-1997                    |
|  |                               | CA 2169729 A                      | 23-02-1995                    |
|  |                               | CN 1134163 A                      | 23-10-1996                    |
|  |                               | WO 9505416 A                      | 23-02-1995                    |
| WO 9817251 A                                       | 30-04-1998                    | US 5800832 A                      | 01-09-1998                    |
|  |                               | AU 729516 B                       | 01-02-2001                    |
|  |                               | AU 4757497 A                      | 15-05-1998                    |
|  |                               | EP 0973497 A                      | 26-01-2000                    |
|  |                               | US 6159498 A                      | 12-12-2000                    |
| JP 63171565 A                                      | 15-07-1988                    | KEINE                             |                               |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**